

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. Juni 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/049747 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/728,  
31/16, A61P 27/02, 27/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/04527

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2002 (11.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 61 110.2 12. Dezember 2001 (12.12.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG [DE/DE]; Industriestrasse, 66129 Saarbrücken (DE).

Veröffentlicht:  
*mit internationalem Recherchenbericht*

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GROSS, Dorothea [DE/DE]; Slevogtstrasse 32, 66386 St. Ingbert (DE).  
HOLZER, Frank [DE/DE]; Auf Mühlental 3, 66386 St. Ingbert (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(74) Anwalt: WALCHER, Armin; Louis, Pöhlau, Lohrentz & Segeth, Postfach 30 55, 90014 Nürnberg (DE).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN OPHTHALMOLOGY AND RHINOLOGY

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR OPHTHALMOLOGISCHEN UND RHINOLOGISCHEN ANWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition that contains at least panthenol and/or pantothenic acid and hyaluronic acid and/or hyaluronate and optionally pharmaceutical adjuvants. The invention further relates to the use of the pharmaceutical composition for treating ophthalmologic and/or rhinologic dysfunctions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die wenigstens Panthenol und/oder Pantothenensäure und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat sowie gegebenenfalls zusätzlich pharmazeutische Hilfsmittel umfasst. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer und/oder rhinologischer Fehlfunktionen.



WO 03/049747 A1

Pharmazeutische Zusammensetzung zur ophthalmologischen und rhinologischen  
Anwendung

- Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung sowie deren  
5 Verwendung zur Behandlung ophthalmologischer und rhinologischer Fehlfunktionen.

Das Krankheitsbild des "Trockenen Auges" wird auch als Sicca-Syndrom oder auch als  
Sicca-Symptomatik bezeichnet. Das Krankheitsbild des "Trockenen Auges", dessen  
Symptome sich unter anderem in Brennen, Kratzen, Sandkorngefühl im Auge und  
10 verschwommenen Sehen äußern, ist auf funktionelle Störungen des Tränenfilms  
zurückzuführen.

Das Krankheitsbild des "Trockenen Auges" kann auch auf einen verminderten  
Tränenfluß zurückzuführen sein, der vielfältige pathologischen Ursachen haben kann.  
15 Aufgrund des verminderten Tränenflusses kann sich nur ein ungenügender oder gar kein  
Tränenfilm auf der Augenoberfläche ausbilden. Der Tränenfilm wirkt unter anderem als  
Schmier- oder Gleitmittel zwischen Augenlid und Augenoberfläche. Aufgrund des  
fehlenden oder ungenügenden Tränenfilms kann es zu erheblichem Trauma der  
epithelialen Schichten führen.

20 Als Ursache für diese funktionellen Störungen kommen beispielsweise auch Allergien  
hervorrufende Umwelteinflüsse, wie beispielsweise Schadstoff- oder Ozonbelastung, in  
Frage. Insbesondere die in Sommermonaten ansteigende Ozonbelastung kann nicht nur  
eine Störung der Tränenproduktion verursachen, sondern auch eine Störung des  
25 physiologischen Tränenfilms. Beispielsweise werden in natürlichem Tränenfilm  
enthaltene Proteine und Hyaluronsäure durch Einwirkung von Ozon zerstört. Weiterhin  
hat sich gezeigt, daß das Sicca-Syndrom häufig mit einer durch Kosmetika am Auge  
hervorgerufenen Kontaktallergie verbunden ist.

30 Aus Spektrum Augenheilkunde (1998) 3/4: 174-176 ist bekannt, daß hypoosmolare  
Natrium-Hyaluronat-Tropfen zur Therapie des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges"  
verwendet werden können. Dabei wurde Natrium-Hyaluronat mit einem  
Molekulargewicht von 5.000.000 Dalton verwendet.

35 Weiterhin ist aus Spektrum Augenheilkunde (1995) 9/5: 215-217 bekannt, daß bakteriell  
synthetisiertes Hyaluronat zur Behandlung des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges"  
verwendet werden kann. Aus Jpn. J. Ophthalmol. (1996) 40: 62-65, ist bekannt, daß die  
Verbesserung der Tränenfilmstabilität durch Natrium-Hyaluronat-Augentropfen erreicht  
wird, die mindestens 0,1 % Natriumhyaluronat enthalten.

Aus Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde (1996) 209: 84-88 ist bekannt, dass Dexpanthenol-haltige Augentropfen die corneaepitheliale Barrierefunktion, die aufgrund eines insuffizienten Tränenfilms gestört ist, bessern.

5

Die Verwendung von Panthenol ist weiterhin zur Behandlung von Verätzungen, Verbrennungen und Strahlenschäden der Haut sowie zur Behandlung von Entzündungen der Augen bekannt.

- 10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die eine bessere Therapie von Erkrankungen des Auges, die insbesondere mit funktionellen Störungen des Tränenfilms oder mit einem verminderten Tränenfluß einhergehen, erlaubt.

- 15 Weiterhin ist es eine Aufgabe der Erfindung, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die eine Behandlung von trockener Nasenschleimhaut ermöglicht.

- Die Aufgabe wird durch Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die wenigstens Panthenol und/oder Pantothersäure und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat  
20 sowie gegebenenfalls zusätzlich pharmazeutische Hilfsmittel umfaßt, gelöst.

- Unter "pharmazeutischen Hilfsmitteln" werden Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Lösungsbeschleuniger, Salzbildner, Salze, Puffersubstanzen, Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner, Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer,  
25 Spreizmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Füll- und Trägerstoffe, etc. verstanden.

- Panthenol, d.h. (R,S)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid, das auch als Pantothenol bzw. Pantothenylalkohol bezeichnet wird, ist als  
30 Epithelialisierungsmittel der Haut bekannt. Panthenol ist das alkoholische Analogon der Pantothersäure und besitzt aufgrund der intermediären Umwandlung die gleiche biologische Wirksamkeit wie die Pantothersäure.

- Es hat sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische  
35 Zusammensetzung sowohl zur Therapie ophthalmologischer Fehlfunktionen als auch zur Therapie rhinologischer Fehlfunktionen verwendbar ist.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung eignet sich besonders gut zur Behandlung von ausgetrockneter, trockener oder chronisch trockener Nasenschleimhaut.

- Zu einer Austrocknung der Nasenschleimhaut kann es beispielsweise in klimatisierten Räumen bzw. Fahrzeugen oder beispielsweise in im Winter überheizten, zu trockenen Räumen kommen. In einer unnatürlich trockenen Umgebung kann die Nasenschleimhaut ihrer Aufgabe, die eingeatmete Luft vorzufeuhten, nicht mehr nachkommen. Die
- 5 Nasenschleimhaut schwillt dann wie bei einem Schnupfen zu. Infolgedessen bildet sich kein Sekret mehr, sondern es kommt zur Bildung von trockenen Krusten, die leicht zu blutenden Rissen in der Nasenschleimhaut führen. Gegebenenfalls kann es auch zu einem Nasenbluten kommen.
- 10 Eine Austrocknung der Nasenschleimhaut wird beispielsweise auch durch Stäube am Arbeitsplatz oder durch Schadstoffe wie Zigarettenrauch, Formaldehyd, Schwefeloxide, Stickoxide, etc. begünstigt. Des weiteren kann eine Austrocknung der Nasenschleimhaut auch auf eine Nasenscheidewandverkrümmung oder Entzündungen der Nasenschleimhaut während eines Schnupfens oder einer Allergie zurückzuführen
- 15 sein. Trockene Schleimhautzellen sterben ab. Über die ausgetrocknete Nasenschleimhaut können weiterhin Krankheitserreger in den Körper gelangen. In extremen Fällen kann es zu einer Lochbildung in der Nasenscheidewand kommen, weil die abgestorbenen Schleimhautzellen das darunterliegende Knorpelgewebe nicht ausreichend versorgen.
- 20 Eine Austrocknung der Nasenschleimhaut kann auch auf medikamentöse Einflüsse wie z.B. einen andauernden Gebrauch von abschwellenden Schnupfenmitteln hervorgerufen werden.
- 25 Eine ausgetrocknete Nasenschleimhaut kann weiterhin zu Beschwerden, insbesondere beim Atmen, und somit zu Unannehmlichkeiten, wie beispielsweise einem schlechten Einschlafen oder zu einem Schnarchen während des Schlafens führen.
- 30 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung besitzt äußerst vorteilhaft eine doppelte Wirkung. Zum weist Hyaluronsäure bzw. weisen deren Salze eine hohe Wasserbindungskapazität auf, die einer Austrocknung der Nasenschleimhaut entgegenwirkt bzw. entgegenwirken.
- 35 Zum anderen bewirkt das Panthenol und/oder die Pantothenensäure bei bereits aufgetretenen Verletzungen der Nasenschleimhaut, beispielsweise durch mechanische Abtragung der gebildeten Krusten, wie z.B. durch "Nasenbohren", eine raschere Wundheilung.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung findet somit Anwendung im Fall einer durch die Umwelt bedingten Austrocknung der Nasenschleimhaut als auch bei einer pathologisch bedingten Austrocknung der Nasenschleimhaut.

- 5 Durch die gleichzeitige Versorgung der Nasenschleimhaut mit Feuchtigkeit und Verhinderung einer raschen Austrocknung der Nasenschleimhaut als auch durch die verbesserte Wundheilung kommt es zu einer raschen Abschwellung der Nasenschleimhaut, einem verminderten Juckreiz und einer "freien Nase", durch die die betroffene Person wieder atmen kann.

10

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung führt zu einer raschen Heilung und Linderung der Beschwerden bei Personen mit trockener und/oder ausgetrockneter Nasenschleimhaut.

- 15 Besonders vorteilhaft kann die pharmazeutische Zusammensetzung bei der Behandlung von chronischer Rhinitis, Rhinitis sicca, Rhinitis sicca anterior und von Mischformen davon verwendet werden.

- Die weiteren Ausführungen werden im wesentlichen im Hinblick auf die  
20 ophthalmologische Anwendung der pharmazeutischen Anwendung gegeben. Diese Ausführungen gelten jedoch entsprechend für die rhinologische Verwendung. Beispielsweise können bei einer Formulierung zur rhinologischen Anwendung die gleichen Darreichungsformen und die gleichen Zusammensetzungen verwendet werden.

- 25 Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben weiterhin überraschend herausgefunden, daß es bei der gleichzeitigen Applikation von Panthenol und/oder Pantothensäure und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat am Auge bzw. auf der Augenoberfläche zu einer synergistischen Wirkung bei der Behandlung von ophthalmologischen Erkrankungen, die mit funktionalen Störungen des Tränenfilms oder einem ungenügend ausgebildeten  
30 Tränenfilm verbunden sind, kommt.

- Insbesondere hat sich gezeigt, daß es zu einer beschleunigten Epithelialisierung einer aufgrund eines insuffizienten Tränenfilms beschädigten Hornhaut bei topischer Anwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kommt.

35

Bevorzugt wird die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung bei der Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen in Form von Augentropfen, Augenlösungen, Augenwässer, Augensprays, Augensalben oder Augentabletten zur topischen Anwendung am Auge oder auf der Augenoberfläche bereitgestellt.

Im Falle der rhinologischen Verwendung wird die pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt in der Form von Nasensprays, Nasentropfen oder Nasensalben bereitgestellt.

- 5 Zur Herstellung einer Nasen- oder Augensalbe kann Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat und wenigstens Panthenol und/oder Pantothensäure beispielsweise in eine Mischung aus dickflüssigem Paraffin und weißem Vaseline eingebracht werden. Weiterhin kann in Salben beispielsweise auch dünnflüssiges Paraffin oder Wollwachs verwendet werden.
- 10 Bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Nasen- bzw. Augensprays oder in Form von Nasen- bzw. Augentropfen bereitgestellt. In der Regel wird dabei die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat sowie das Panthenol und/oder die Pantothensäure in wässrigen Lösungen aufgelöst.
- 15 Die wässrigen Lösungen sind dabei gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zur ophthalmologischen Anwendung, bezogen auf die Tränenflüssigkeit, isotonen Lösungen. Bei isotonen Lösungen liegt die Osmolarität etwa bei 300 mOsm/l. Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße pharmazeutische
- 20 Zusammensetzung hypoosmolar. In diesem Fall kann die Osmolarität beispielsweise etwa 160-180 mOsm/l betragen. Eine hypoosmolare Lösung findet insbesondere dann Anwendung, wenn eine abnorm hohe Osmolarität eines Tränenfilms bei einem Patienten mit trockenen Augen ausgeglichen werden muß.
- 25 Zur Isotonisierung der wässrigen Lösung werden Natriumchlorid, Borsäure, etc. verwendet. Der pH-Wert der wässrigen Lösung liegt in einem Bereich von pH 6 bis pH 9, bevorzugt pH 6,5 bis 8,5, weiter bevorzugt bei pH 7,4. Zur Einstellung des pH-Werts werden Pufferlösungen wie beispielsweise Phosphatpuffer, Acetatpuffer, Acetatboratpuffer, Citratpuffer und Boratpuffer verwendet.
- 30 Bei Nasentropfen oder -sprays zur Behandlung von ausgetrockneter oder trockener Nasenschleimhaut werden die Wirkstoffe, d.h. Pantothensäure und/oder Panthenol und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat(e), in einem geeigneten, bevorzugt isotonen, Medium aufgenommen. Bevorzugt wird zum Isotonisieren Sorbitol verwendet. Es
- 35 können aber auch andere Medien wie beispielsweise physiologische Kochsalzlösung verwendet werden.

Wie vorstehend unter Bezug auf die rhinologische Anwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung erläutert, weist Hyaluronsäure bzw. weisen deren Hyaluronate eine

hohe Wasserbindungskapazität auf. Diese Wasserbindungskapazität bewirkt vorteilhaft, daß das Auge mit Feuchtigkeit versorgt bzw. daß einer Austrocknung des Auges entgegengewirkt wird. Darüber hinaus wirkt Hyaluronsäure bzw. wirken deren Hyaluronate auch als Viskositätsregler.

5

Als Viskositätsregler werden vorliegend Stoffe bezeichnet, die pharmakologisch verträglich sind und eine viskositätserhöhende Wirkung haben. Bevorzugt weisen die weiter verwendbaren Viskositätsregler ein viskoleastisches Verhalten auf.

- 10 Die viskositätserhöhende Wirkung bewirkt äußerst vorteilhaft, daß die auf die Augenoberfläche bzw. auf die Nasenschleimhaut aufgebrachte pharmazeutische Zusammensetzung eine erhöhte Verweildauer aufweist und nicht von der Augenoberfläche oder der Nasenschleimhaut umgehend wieder abfließt.

- 15 Neben der Hyaluronsäure bzw. dem Hyaluronat können zusätzlich auch Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder Mischungen davon als Viskositätsregler verwendet werden.

- 20 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird neben Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat kein weiterer Viskositätsregler verwendet.

Die Hyaluronsäure bzw. das Hyaluronat kann aus dem Glaskörper des Rinderauges oder aber auch aus Hahnenkämmen isoliert werden. Weiterhin kann Hyaluronsäure bzw.

- 25 Hyaluronat auch in Bakterienstämmen in pharmazeutischer Qualität hergestellt werden.

Als Salze der Hyaluronsäure können beispielsweise Kalium-, Natrium-, Calcium- und/oder Magnesium-Hyaluronate verwendet werden.

- 30 Besonders bevorzugt ist das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat.

Hyaluronsäure ist u. a. Bestandteil des Glaskörpers des Auges und stellt insofern keine für den menschlichen Organismus fremde Verbindung dar. Aus diesem Grund ist Hyaluronsäure aus immunologischer Sicht sehr gut verträglich.

35

Äußerst vorteilhaft weist Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat eine strukturelle Ähnlichkeit mit Mucin auf. Mucin bildet die unterste Schicht des dreischichtigen Tränenfilms und sorgt für eine optimale Benetzung der Hornhaut- und Bindehautepithelien.

Die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat imitiert damit die Schleimphase des Tränenfilms und verlängert zum einen die Verweildauer auf dem Auge und verbessert die Benetzbarkeit des Auges. Die Imitation der Schleimphase bewirkt zum anderen auch eine Verringerung der Reibung zwischen Auge und Augenlid und somit eine deutliche  
5 Abnahme einer mechanischen Reizung des Auges.

Die Verwendung von Hyaluronsäure bzw. Hyaluronaten in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung ist insbesondere bei Benetzungstörungen des Auges, d.h. bei dem sogenannten "Trockenen Auge" und zur Behandlung von  
10 Epithelläsionen, die aus den Benetzungstörungen resultieren, äußerst vorteilhaft.

Wässrige Natriumhyaluronatlösungen sind Flüssigkeiten mit nicht-newtonschen Fließeigenschaften. Aufgrund dieser physikalischen Eigenschaft eignen sich wässrige Natriumhyaluronatlösungen hervorragend als Gleit- und Schmiermittel mit guter  
15 Haftwirkung und verlängerter Verweilzeit auf den konjunktivalen und cornealen Epithelien ohne Beeinträchtigung der Sehleistung. Eine Konzentration von 0,1 Gew.-% von Natriumhyaluronat in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verbessert erheblich das bei der Behandlung von trockenen Augen wichtige subjektive Empfinden der Patienten.

20 Das nicht-newtonsche Fließverhalten der Hyaluronsäure bedingt eine für die Anwendung am Auge hervorragende Eigenschaft, daß nämlich die Viskosität mit zunehmender Schergeschwindigkeit abnimmt.

25 Nach Aufbringung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Hornhaut des Auges wird über den Lidschlag des Augenlides eine Scherspannung an die pharmazeutische Zusammensetzung angelegt, wodurch die zunächst erhöhte Viskosität erniedrigt wird. Durch den Lidschlag des Augenlides erniedrigt sich die Viskosität, so daß sich ein gleichmäßiger Film auf der Oberfläche des Auges ausbildet. Nach dem  
30 Lidschlag erhöht sich die Viskosität, so daß der Film an der Augenoberfläche gut anhaftet.

Die weiterhin durch Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat in zubereiteten Lösungen, Gelen, Pasten oder Salben bewirkten nichtnewtonschen Fließeigenschaften der  
35 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung und deren strukturelle Ähnlichkeiten zu Mucin bewirken neben einer hervorragenden Gleit- und Schmierwirkung auch eine hervorragende Haftung an der Hornhaut des Auges. Die bei dem Sicca-Syndrom auftretende mechanische Reizung des Auges wird stark verringert bzw. beseitigt. Darüber hinaus wird durch die aufgrund der anti-newtonschen



Fließeigenschaften verbesserten Haftung der pharmazeutischen Zusammensetzung auf der Hornhaut des Auges eine raschere Heilung von Epithelläsionen bewirkt.

- Weiterhin zeigen Natriumhyaluronat-haltige Augentropfen im Tierversuch
- 5 wundheilungsfördernde Eigenschaften auf die Epithelien des Auges. Es wurde festgestellt, daß Hyaluronsäure bzw. Natriumhyaluronat konzentrationsabhängig die Migration von Epithelzellen und somit die Wundheilung fördert. Eine 0,1 Gew.-%ige Natriumhyaluronat-Lösung bewirkte bei Corneaepithelzellen von Kaninchen eine gesteigerte Epithelzellmigration.
- 10 Auch bewirkt Hyaluronsäure oder Natriumhyaluronat bei einer Verletzung des Corneaepithels oder bei einer Verätzung der Cornea eine raschere und bessere, d.h. unter weniger Narbenbildung ablaufende Wundheilung.
- 15 Der genaue Wirkmechanismus der Wundheilungsförderung durch Hyaluronsäure ist noch ungeklärt. Während eine Beeinflussung der Durchblutung der umgebenden Zellen als weniger wahrscheinlich erscheint, gibt es verschiedene Hinweise auf eine Wirkung auf Zellen, die im Entzündungsgeschehen eine Rolle spielen.
- 20 Schließlich zeigt Hyaluronsäure dosisabhängig eine schützende Wirkung vor Schädigung von Zellen durch Sauerstoffradikale. Freie Sauerstoffradikale verlangsamten die Wundheilung und spielen somit eine entscheidende Rolle im Entzündungsgeschehen.
- Die antientzündliche Wirkung von Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat sowie der durch
- 25 Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat vermittelte Schutz vor der schädlichen Wirkung von Sauerstoffradikalen wirken in synergistischer Weise mit der Wirkung Panthenol oder Pantothenensäure in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen.
- 30 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform weist die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein Molekulargewicht auf, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, liegt. Besonders bevorzugt beträgt das Molekulargewicht der Hyaluronsäure bzw. des Hyaluronats 500.000 bis 4.000.000 Dalton. Äußerst bevorzugt weist die Hyaluronsäure
- 35 bzw. das Hyaluronat ein Molekulargewicht von etwa 1.500.000 bis 3.500.000 Dalton auf.

Das hohe Molekulargewicht der Hyaluronsäure bzw. des verwendeten Hyaluronats wie beispielsweise Natriumhyaluronat bewirkt eine hohe Viskoelastizität bei niedriger

Konzentration. In der Lösung liegen die Molekülketten in zufälliger Anordnung knäuelartig vor. Unter dem Einfluß der durch die Bewegung des Augenlides ausgeübten Scherkräfte richten sich die Makromoleküle in etwa parallel aus. Diese Änderung in der dreidimensionalen Struktur unter dem Einfluß von Scherkräften dürfte maßgeblich für  
5 die hervorragenden viskoelastischen Eigenschaften sein.

Bei Lidöffnung überzieht die Substanz die Hornhautoberfläche und stellt aufgrund der hohen Wasserbindungskapazität von Hyaluronat auch einen Schutz gegen Verdunstung dar. Dies ist sowohl bei der Behandlung des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges"  
10 von Vorteil; bei der es zu einer Verringerung der Menge an Tränenflüssigkeit im Auge kommt, als auch bei der Behandlung einer ausgetrockneten oder trockenen Nasenschleimhaut.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beträgt die Menge an  
15 Hyaluronsäure und/oder die Menge an Hyaluronat etwa 0,005 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,01 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Besonders bevorzugt beträgt die Menge an Hyaluronsäure und/oder die Menge an  
20 Hyaluronat etwa 0,05 Gew.-% bis etwa 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Formulierung.

Äußerst vorteilhaft besitzt Hyaluronsäure bzw. besitzen Hyaluronate die Eigenschaft, Wasser zu binden. Diese Eigenschaft, Wasser zu binden, ist insbesondere bei der  
25 Behandlung des Sicca-Syndroms vorteilhaft, da der unerwünschten Austrocknung der Hornhaut des Auges entgegengewirkt wird. Konzentrationen von 0,1 Gew.-% bis 0,3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Formulierung, Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat haben sich als sehr geeignet erwiesen.

30 Ein weiterer diagnostischer Parameter bei der Diagnose des Krankheitsbildes des "Trockenen Auges" ist die Tränenfilmaufreißzeit, die eine Aussage über die Qualität der Tränenflüssigkeit erlaubt. Dabei wird beispielsweise der Tränenfilm mit Fluorescein angefärbt und nachfolgend der Patient gebeten, die Augen möglichst lange ohne Blinkreflex offen zu halten. Unter Verwendung einer Spaltlampe wird dann festgestellt,  
35 wann der Tränenfilm zum ersten mal aufreißt. Liegt der Zeitraum unter 10 Sekunden, besteht der Verdacht auf das Krankheitsbild des "Trockenen Auges". Dabei hat sich Hyaluronsäure in einer Konzentration von 0,1 Gew.-% bis 0,3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Formulierung, im Hinblick auf die Verlängerung der Tränenfilmaufreißzeit als sehr wirksam erwiesen.

Die gleichzeitige Einwirkung von Panthenol und/oder Pantothensäure sowie die Bereitstellung eines künstlichen Tränenfilms führt zu einer synergistischen Wirkung, die eine raschere Therapie von Epithelläsionen, insbesondere beim Krankheitsbild des "Trockenen Auges", erlaubt.

Es hat sich überraschend gezeigt, daß die gemeinsame Applikation von Panthenol und/oder Pantothensäure und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat zu einer raschen Epithelialisierung führt. Zugleich wird der bei Epithelläsionen am Auge auftretende äußerst unangenehme Juckreiz rasch gelindert.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist mithin eine Arzneistoffkombination.

Es hat sich gezeigt, daß die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat aufgrund des nichtnewtonschen Fließverhaltens sehr geeignete viskoelastische Eigenschaften für die Verwendung auf der Augenoberfläche aufweisen. Das nichtnewtonsche Fließverhalten verzögert den Abfluß der am Auge aufgetragenen pharmazeutischen Zusammensetzung und verlängert somit den Kontakt mit der Hornhaut des Auges. Somit kann das Panthenol und/oder die Pantothensäure über einen längeren Zeitraum, beispielsweise von wenigstens 30 Minuten bis zu wenigstens 60 Minuten, auf der Cornea gehalten werden.

Durch die viskoelastischen Eigenschaften von Hyaluronsäure oder Hyaluronat wird das Panthenol und/oder die Pantothensäure bei jedem Lidschlag des Auges ohne weiteres wieder im wesentlichen gleichmäßig auf der gesamten Augenoberfläche verteilt, sofern es zu einem gewissen Abfluß gekommen sein sollte.

Äußerst vorteilhaft wirkt damit das Panthenol und/oder die Pantothensäure über die gesamte Behandlungsdauer gleichmäßig auf die Augenoberfläche ein. Hierdurch kann vorteilhaft bei der Therapie zum einen die Dosierung von Panthenol und/oder Pantothensäure verringert werden und zum anderen kann die Behandlungsdauer verkürzt werden.

Bevorzugt ist, daß die Menge an Panthenol und/oder die Pantothensäure etwa 0,5 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt etwa 2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt.

Als sehr geeignet hat sich eine Menge von etwa 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, erwiesen.

- 5 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt das Panthenol als D-(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid vor. Diese rechtsdrehende D-Konfiguration wird auch als Dexpanthenol bezeichnet.

- 10 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt die Pantothenensäure als wasserlösliches Salz, bevorzugt als Natriumpantothenat oder Calciumpantothenat, vor.

- 15 Äußerst vorteilhaft weist Dexpanthenol wasserbindende Eigenschaften auf. Hierdurch werden vorteilhaft die wasserbindenden Eigenschaften von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat ergänzt. Darüber hinaus ergänzen sich in bislang nicht verstandener Weise die wundheilungsfördernden Wirkungen von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat und von Pantothenensäure und/oder Panthenol, insbesondere von Dexpanthenol bei Epithelläsionen des Hornhautepitheliums.

- 20 Weiterhin ist bevorzugt, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Lösung, Suspension, Emulsion, eines Gels, einer Salbe, Paste, eines Pulvers, Granulats oder einer Tablette vorliegt, die bevorzugt direkt am Auge verwendet oder auf die Augenoberfläche aufgebracht werden kann.

- 25 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form einer Lösung vor, so daß diese beispielsweise in der Form von Augentropfen oder eines Augensprays auf die Hornhautoberfläche des Auges aufgebracht werden kann.

- 30 Selbstverständlich ist es möglich, daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in der Form eines Feststoffes vorliegt, der vor einer Applikation zunächst in einer wäßrigen Lösung, wie beispielsweise einer Pufferlösung, aufgelöst wird. Nach Auflösung eines Feststoffes, beispielsweise in einer wäßrigen Pufferlösung, kann die Lösung sterilfiltriert und dann als Augenspray bzw. Augentropfen auf die Cornea aufgebracht werden. Bevorzugt liegen Feststoff und Lösungsmittel bei  
35 getrennter Aufbewahrung bereits in steriler Form vor, so daß ein Sterilfiltrieren nach Herstellung der Lösung nicht erforderlich ist. Der Anwender kann somit nach Herstellung der Mischung bzw. Lösung die pharmazeutische Zusammensetzung direkt applizieren.

Bei Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Form eines Feststoffs wie beispielsweise eines Pulvers, Puders, Granulats oder einer Tablette umfaßt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt Panthenol, Pantothensäure und/oder Salze der Pantothensäure, welche ohne weiteres in wässrigen  
5 Lösungen gelöst werden können, sowie die in Wasser sehr gut lösliche Hyaluronsäure und/oder das in Wasser sehr gut lösliche Natriumhyaluronat.

Bevorzugt liegt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in steriler Form in Einzeldosis- oder Mehrfachdosenbehältnissen vor.

10 Bevorzugt wird zur Lagerung und Abgabe einer erfindungsgemäßen konservierungsmittelfreien pharmazeutischen Zusammensetzung das in "PTA heute" 1996, Nr. 12, S. 1230-1232 beschriebene COMOD<sup>®</sup>-System, verwendet, das eine sterile Lagerung und Mehrfachabgabe der erfindungsgemäßen pharmazeutischen  
15 Zusammensetzung erlaubt. Selbstverständlich können auch herkömmliche Einzeldosisbehältnisse verwendet werden, die nach Gebrauch weggeworfen werden.

Zur Applikation der pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut können beispielsweise die herkömmlicherweise bekannten Spraybehältnisse verwendet  
20 werden. Beispielsweise kann das oben genannte COMOD<sup>®</sup>-System verwendet werden. Als sehr geeignet hat sich auch das in der Deutsche Apotheker Zeitung 139, Nr. 46, Seiten 48-51, 18. November 1999, beschriebene 3K-System (3-Kammer-System) erwiesen. Auch kann die pharmazeutische Zusammensetzung unter Verwendung einer  
25 Pipette in die Nase getropft werden.

Bei Verwendung von Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung wird die pharmazeutische Zusammensetzung bevorzugt konservierungsmittelfrei bereitgestellt.

30 Konservierungsmittel können den präcornealen Tränenfilm schädigen und zu einer Reduzierung der Anzahl der Mikrovilli und Mikroplicae der oberflächlichen Hornhautepitelzellen führen. Insbesondere besitzt das weit verbreitete Benzalkoniumchlorid eine große Schädigungspotenz. Im Hinblick auf die gewünschte Therapie einer durch das Sicca-Syndrom bedingten Reizung des Auges ist es vorteilhaft,  
35 jede weitere Reizung und/oder Schädigung des Auges durch den Zusatz von Konservierungsmittel zu vermeiden.

Grundsätzlich kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung auch in Form von Augentabletten in den Bindehautsack eingebracht werden. Unter Einwirkung von Tränenflüssigkeit löst sich die Augentablette rasch auf.

- 5 Bevorzugt erfolgt jedoch die Applikation der pharmazeutischen Zusammensetzung am Auge in der Form von Augentropfen.

- Bei Bereitstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung in Form von Augensalben bzw. Augengelen oder Salben bzw. Gele zur Anwendung in der Nase werden die  
10 Wirkstoffe beispielsweise in Vaseline oder Paraffin mit und ohne Emulgatorzusatz wie beispielsweise Cholesterin, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Cetanol, etc. bereitgestellt.

- Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird weiterhin durch Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung  
15 ophthalmologischer und/oder rhinologischer Fehlfunktionen gelöst.

- Bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von ophthalmologischen Fehlfunktionen, die mit Benetzungstörungen der Hornhaut des Auges verbunden ist, verwendet.  
20

- Weiter bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von allergischer Rhinokonjunktivitis, atopischer Keratokonjunktivitis, allergischer Keratokonjunktivitis, gigantomapillärer Konjunktivitis, Konjunktivitis vernalis, Episkleritis, wie beispielsweise Episcleritis periodica, Episcleritis partialis fugax,  
25 Skleritis, Tenonitis, Sjögren-Syndrom oder Mischformen davon verwendet.

- Bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von rhinologischen Fehlfunktionen, die mit Austrocknungserscheinungen der Nasenschleimhaut verbunden sind, verwendet.  
30

- Weiter bevorzugt wird die pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung chronischer Rhinitis, Rhinitis sicca, Rhinitis sicca anterior oder Mischformen davon verwendet.

- 35 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann weiterhin äußerst vorteilhaft nach operativen Eingriffen, beispielsweise einer Operation an der Nasenscheidewand, verwendet werden. Eine Applikation der erfindungsgemäßen Zusammensetzung beugt einer Austrocknung der Nasenschleimhaut vor und fördert zugleich die Reepithelialisierung der Nasenschleimhaut. Auch kann die

erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung nach operativen Eingriffen am Auge verwendet werden.

- 5 Da sowohl das Auge als auch die Nase für den Menschen wichtigste Sinnesorgane sind, stellt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung einen bedeutenden Fortschritt auf dem Gebiet der Ophthalmologie bzw. Rhinologie dar.

Beispiel

- 10 Pharmazeutische Zusammensetzung zur ophthalmologischen und rhinologischen Applikation

50 mg/ml Dexpanthenol

1,55 mg/ml Hyaluronsäure, Molekulargewicht:  $1,5 \times 10^6$  -  $3,5 \times 10^6$  Dalton

2 mg/ml Natriumcitrat

- 15 Zugabe von 1 %-iger wässriger Citronensäurelösung bis pH 7,0 - pH 7,4 erreicht ist  
Zugabe von Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, die wenigstens Panthenol und/oder Pantothersäure und Hyaluronsäure und/oder Hyaluronat sowie gegebenenfalls zusätzlich pharmazeutische Hilfsmittel umfaßt.  
5
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß die Menge an Hyaluronsäure und/oder die Menge an Hyaluronat etwa 0,005 Gew.-% bis etwa 5 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,01 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung, beträgt.  
10
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
15 daß die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein Molekulargewicht aufweist, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, liegt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
20 **dadurch gekennzeichnet,**  
daß das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
25 daß die Menge an Panthenol und/oder die Pantothersäure etwa 0,5 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt etwa 2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung beträgt.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
30 **dadurch gekennzeichnet,**  
daß das Panthenol als Dexpanthenol vorliegt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
35 daß die Pantothersäure als wasserlösliches Salz, bevorzugt als Natriumpantothenat oder Calciumpantothenat, vorliegt.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
**dadurch gekennzeichnet,**



daß die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Lösung, Suspension, Emulsion, eines Gels, einer Salbe, Paste, eines Puders, Pulvers, Granulats oder einer Tablette vorliegt.

- 5     9. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung ophthalmologischer und/oder rhinologischer Fehlfunktionen.
- 10    10. Verwendung nach Anspruch 9,  
      **dadurch gekennzeichnet,**  
      daß die ophthalmologische Fehlfunktion mit Benetzungstörungen der Hornhaut und Bindehaut des Auges verbunden ist.
- 15    11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10,  
      **dadurch gekennzeichnet,**  
      daß die ophthalmologische Fehlfunktion aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus allergischer Rhinokonjunktivitis, atöpischer Keratokonjunktivitis, allergischer Keratokonjunktivitis, gigantopapilläre Konjunktivitis, Konjunktivitis vernalis, Episkleritis, Skleritis, Tenonitis, Sjögren-Syndrom und Mischformen davon besteht.
- 20    12. Verwendung nach Anspruch 9,  
      **dadurch gekennzeichnet,**  
      daß die rhinologische Fehlfunktion mit Austrocknungserscheinungen der Nasenschleimhaut verbunden ist.
- 25    13. Verwendung nach Anspruch 9 oder 12,  
      **dadurch gekennzeichnet,**  
      daß die rhinologische Fehlfunktion aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus chronischer Rhinitis, Rhinitis sicca und Mischformen davon besteht.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **onal Application No**

PCT/DE 02/04527

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K31/728 A61K31/16 A61P27/02 A61K27/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 23 829 A (U.KLÜGER) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1,11,13 column 1, line 3- column 5, line 22-24 example 2	1,4,6,8, 9
X	US 4 851 521 A (F.DELLA VALLE, A.ROMEO) 25 July 1989 (1989-07-25) claims 1,13,14,24,25,46 column 7, line 26-29 column 11, line 52 -column 12, line 10 column 15, line 67 -column 1, line 5 column 18, line 54-68 column 42, line 1-16 column 45, line 6-66 example 34	1-4,7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2003

Date of mailing of the international search report

20/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 02/04527

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 60495 A (L.J.WAGENAAR) 8 August 2002 (2002-08-08) claims 1-3,8,11-14 page 6, line 1-18 -----	1,2,5,6, 8-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

Int'l Application No  
PCT/DE 02/04527

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19923829	A	23-11-2000	DE 19923829 A1	23-11-2000
US 4851521	A	25-07-1989	IT 1203815 B	23-02-1989
			IT 1214658 B	18-01-1990
			AT 135713 T	15-04-1996
			AT 227741 T	15-11-2002
			AU 591501 B2	07-12-1989
			AU 5983686 A	26-02-1987
			CA 1341276 C	31-07-2001
			DE 3650501 D1	25-04-1996
			DE 3650501 T2	21-11-1996
			DE 3650776 D1	19-12-2002
			DK 323686 A	09-01-1987
			EP 0216453 A2	01-04-1987
			EP 0696598 A1	14-02-1996
			ES 2001512 A6	01-06-1988
			FI 862878 A ,B,	09-01-1987
			FI 892710 A ,B,	02-06-1989
			FI 892711 A	02-06-1989
			FI 94767 B	14-07-1995
			HU 42512 A2	28-07-1987
			IE 81120 B1	22-03-2000
			IL 79362 A	31-07-1995
			IN 165582 A1	25-11-1989
			JP 2569012 B2	08-01-1997
			JP 62064802 A	23-03-1987
			KR 8701901 B1	21-10-1987
			NO 862734 A ,B,	09-01-1987
			NO 910295 A	09-01-1987
			NZ 216786 A	26-05-1992
			NZ 233045 A	26-05-1992
			PH 25189 A	27-03-1991
			PT 82941 A ,B	01-08-1986
			SG 90006 A1	23-07-2002
			US 4965353 A	23-10-1990
			US 5202431 A	13-04-1993
			US 5336767 A	09-08-1994
			PH 25383 A	03-06-1991
			PH 25382 A	03-06-1991
			PH 25642 A	21-08-1991
			PH 25643 A	21-08-1991
			ZA 8605071 A	30-09-1987
WO 0260495	A	08-08-2002	WO 02060495 A1	08-08-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/04527

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/728 A61K31/16 A61P27/02 A61P27/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 23 829 A (U.KLÜGER) 23. November 2000 (2000-11-23) Ansprüche 1,11,13 Spalte 1, Zeile 3- Spalte 5, Zeile 22-24 Beispiel 2	1,4,6,8, 9
X	US 4 851 521 A (F.DELLA VALLE, A.ROMEO) 25. Juli 1989 (1989-07-25) Ansprüche 1,13,14,24,25,46 Spalte 7, Zeile 26-29 Spalte 11, Zeile 52 -Spalte 12, Zeile 10 Spalte 15, Zeile 67 -Spalte 1, Zeile 5 Spalte 18, Zeile 54-68 Spalte 42, Zeile 1-16 Spalte 45, Zeile 6-66 Beispiel 34	1-4,7-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20. 03. 2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In :ionales Aktenzeichen  
PCT/DE 02/04527

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	<p>W0 02 60495 A (L.J.WAGENAAR)  8. August 2002 (2002-08-08)  Ansprüche 1-3,8,11-14  Seite 6, Zeile 1-18  -----</p>	<p>1,2,5,6,  8-12</p>

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/04527

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19923829 A	23-11-2000	DE 19923829 A1	23-11-2000
US 4851521 A	25-07-1989	IT 1203815 B	23-02-1989
		IT 1214658 B	18-01-1990
		AT 135713 T	15-04-1996
		AT 227741 T	15-11-2002
		AU 591501 B2	07-12-1989
		AU 5983686 A	26-02-1987
		CA 1341276 C	31-07-2001
		DE 3650501 D1	25-04-1996
		DE 3650501 T2	21-11-1996
		DE 3650776 D1	19-12-2002
		DK 323686 A	09-01-1987
		EP 0216453 A2	01-04-1987
		EP 0696598 A1	14-02-1996
		ES 2001512 A6	01-06-1988
		FI 862878 A ,B,	09-01-1987
		FI 892710 A ,B,	02-06-1989
		FI 892711 A	02-06-1989
		FI 94767 B	14-07-1995
		HU 42512 A2	28-07-1987
		IE 81120 B1	22-03-2000
		IL 79362 A	31-07-1995
		IN 165582 A1	25-11-1989
		JP 2569012 B2	08-01-1997
		JP 62064802 A	23-03-1987
		KR 8701901 B1	21-10-1987
		NO 862734 A ,B,	09-01-1987
		NO 910295 A	09-01-1987
		NZ 216786 A	26-05-1992
		NZ 233045 A	26-05-1992
		PH 25189 A	27-03-1991
		PT 82941 A ,B	01-08-1986
		SG 90006 A1	23-07-2002
		US 4965353 A	23-10-1990
		US 5202431 A	13-04-1993
		US 5336767 A	09-08-1994
		PH 25383 A	03-06-1991
		PH 25382 A	03-06-1991
		PH 25642 A	21-08-1991
		PH 25643 A	21-08-1991
		ZA 8605071 A	30-09-1987
WO 0260495 A	08-08-2002	WO 02060495 A1	08-08-2002